

⑤①

Int. Cl. 2:

**A 61 K 9/08**

①⑨ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

**DEUTSCHES**



**PATENTAMT**

**DE 27 53 526 A 1**

①①

# **Offenlegungsschrift 27 53 526**

②①

Aktenzeichen:

P 27 53 526.8

②②

Anmeldetag:

1. 12. 77

④③

Offenlegungstag:

8. 6. 78

③①

Unionspriorität:

③② ③③ ③①

3. 12. 76 Großbritannien 50577-76

⑤④

Bezeichnung:

Arzneimittel-Zubereitung und -Darreichungsform

⑦①

Anmelder:

R. P. Scherer Ltd., Slough, Berkshire (Großbritannien)

⑦④

Vertreter:

Oppermann, E., Pat.-Anw., 6050 Offenbach

⑦②

Erfinder:

Groves, Michael John, Twyford, Berkshire (Großbritannien)

**DE 27 53 526 A 1**

EWALD OPPERMANN

2753526

PATENTANWALT

605 OFFENBACH (MAIN) . KAISERSTRASSE 9 . TELEFON (0611) <sup>88 27 21</sup> ~~12 55 3~~ . KABEL EWOPAT

30. November 1977

Op/ef

39/38

R. P. Scherer Limited  
216-222 Bath Road  
Slough, Berkshire  
England

Patentansprüche

- ① Arzneimittel-Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Dosiereinheit eines Arzneimittel-Wirkstoffs und ein spontanemulgierendes Öl enthält.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
5 daß die Arzneimittel-Wirkstoffe Wirkstoffe auf Steroidbasis, Antimykotika, Tranquillantia, Sedativa, Diuretika, Antiphlogistika, Analgetika, Antibiotika und Insulin einschließen.
3. Zubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,  
daß die Wirkstoffe auf Steroidbasis Dexamethason und  
10 Prednisolon einschließen.
4. Zubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,  
daß die Antimykotika Griseofulvin einschließen.

809823/0765

2753526

- 2 -

5. Zubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,  
daß die Tranquillantia Diazepam und Chlordiazepoxid ein-  
schließen.
6. Zubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,  
5 daß die Diuretika Furosemid einschließen.
7. Zubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,  
daß die Antiphlogistika Indomethacin einschließen.
8. Zubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,  
daß die Antibiotika lipophile Penicilline und Bleomycin  
10 einschließen.
9. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
daß sich der Arzneimittel-Wirkstoff und das spontanemul-  
gierende Öl in Lösung oder in Suspension befinden.
10. Zubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet,  
15 daß der Arzneimittel-Wirkstoff in der Lösung oder Suspension  
in fein zerteiltem Zustand vorliegt.
11. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
daß das spontanemulgierende Öl aus einer Ölkomponente und  
einer oberflächenaktiven Komponente besteht.

- 3 -

809823/0765

2753526

- 3 -

12. Zubereitung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,  
daß die Ölkomponente aus einem hydrophoben, mit Wasser nicht  
mischbarem Öl besteht.
13. Zubereitung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,  
5 daß die Ölkomponente aus einem Mineralöl, aus Estern höherer  
Fettsäuren mit ein- oder mehrwertigen Alkoholen oder aus  
einem Silikonöl besteht.
14. Zubereitung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet,  
daß das Mineralöl aus einem Paraffinöl (Paraffinum liquidum)  
10 besteht.
15. Zubereitung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet,  
daß die Ester aus Triglyceriden der Fettsäuren bestehen.
16. Zubereitung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet,  
daß die Triglyceride aus den reinen Estern, aus raffinier-  
15 ten Triglyceriden oder aus semiraffinierten Triglyceriden  
bestehen.
17. Zubereitung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet,  
daß die Triglyceride aus Sesamöl, Kokosnußöl, fraktionier-  
tem Kokosnußöl oder raffiniertem Pflanzenöl gewonnen sind.
- 20 18. Zubereitung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,  
daß die oberflächenaktive Komponente aus einer nichtionogenen  
oberflächenaktiven Substanz besteht.

- 4 -

809823/0765

2753526

- 4 -

19. Zubereitung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet,  
daß die oberflächenaktiven Substanzen Sorbitanester höherer  
Fettsäuren, polyäthoxylierte Derivate von Alkylphenolen,  
polyäthoxylierte Derivate von Fettalkoholen oder Polyoxy-  
5 äthylenpolyoxypropylen-Blockcopolimerisate umfassen.

20. Arzneimittel-Darreichungsform, dadurch gekennzeichnet,  
daß sie aus einer weichen elastischen nahtlosen einteiligen  
Weichgelatine-Kapsel besteht, die eine aus einer Dosierein-  
heit eines Arzneimittel-Wirkstoffs und einem spontanemul-  
10 gierenden Öl bestehende Zubereitung enthält.

21. Arzneimittel-Darreichungsform nach Anspruch 20,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittel-Wirkstoffe  
Wirkstoffe auf Steroidbasis, Antimykotika, Tranquillantia,  
Sedativa, Diuretika, Antiphlogistika, Analgetika, Anti-  
15 biotika und Insulin einschließen.

22. Arzneimittel-Darreichungsform nach Anspruch 20,  
dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneimittel-Wirkstoff  
und das spontanemulgierende Öl in Lösung oder in Emulsion  
vorliegen.

20 23. Arzneimittel-Darreichungsform nach Anspruch 22,  
dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneimittel-Wirkstoff  
in der Lösung oder Suspension in fein zerteiltem Zustand  
vorliegt.

- 5 -

809823/0765

- 5 -

24. Arzneimittel-Darreichungsform nach Anspruch 20,  
dadurch gekennzeichnet, daß das spontanemulgierende Öl  
aus einer Ölkomponente und einer oberflächenaktiven  
Komponente besteht.
- 5 25. Arzneimittel-Darreichungsform nach Anspruch 24,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Ölkomponente aus einem  
hydrophoben, mit Wasser nicht mischbaren Öl besteht.
26. Arzneimittel-Darreichungsform nach Anspruch 24,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Ölkomponente aus einem  
10 Mineralöl, aus Estern höherer Fettsäuren mit ein- oder  
mehrwertigen Alkoholen oder aus einem Silikonöl besteht.
27. Arzneimittel-Darreichungsform nach Anspruch 24,  
dadurch gekennzeichnet, daß die oberflächenaktive Kompo-  
nente aus einer nichtionogenen oberflächenaktiven Sub-  
15 stanz besteht.

- 6 -

2753526

- 6 -

---

Arzneimittel-Zubereitung und -Darreichungsform

---

Die Erfindung betrifft Verbesserungen in und an Arzneimittel-Zubereitungen, die für orale, rektale, vaginale oder äußerliche Verabreichung geeignet sind, insbesondere Arzneimittel-Zubereitungen für orale Verabreichung.

- 5 Für die orale Darreichung sind eine Vielzahl von Arzneimittel-Zubereitungen bekannt, die grob in zwei Gruppen geteilt werden können: solche, in denen das Trägermittel für den Wirkstoff eine Flüssigkeit, und solche, in denen das Trägermittel eine Festsubstanz ist. Arzneimittel-Zubereitungen mit flüssigem Trägermittel umfassen z. B. Lösungen, 10 Suspensionen und Sirupe. Ein Spezialfall einer Arzneimittel-Zubereitung mit flüssigem Trägermittel liegt vor, wenn Suspensionen oder Lösungen des Wirkstoffs in elastischen Weichgelatine-Kapseln enthalten sind. In diesem Fall ist 15 es wichtig, daß die Lösung oder Suspension im wesentlichen wasserfrei ist, da sie andernfalls die Kapselhülle angreifen kann. Arzneimittel-Darreichungsformen mit festem Trägermittel sind z. B. Pulver und Tabletten. Obwohl Tabletten weithin verwendet werden und allgemein akzeptiert worden 20 sind, können sie nicht in jeder Beziehung als ideale Dosierungsform angesehen werden. So treten z. B. Probleme in bezug auf die Reproduzierbarkeit und biologische Verfügbarkeit auf. Anders ausgedrückt: bedingt durch das Herstellungsverfahren ist es oft schwierig, den Anteil des Wirkstoffs, der in einer Tablette enthalten sein soll, exakt 25 zu dosieren. So kann der Wirkstoffgehalt einer Tablette um  $\pm 10\%$  des gewünschten Wertes schwanken. Ferner tritt als Folge der Darreichung in fester Form des öfteren der Fall

- 7 -

809823/0765

- 7 -

ein, daß der in einer Tablette enthaltene Wirkstoff vom Körper nicht vollständig resorbiert wird, d. h. die biologische Verfügbarkeit ist kleiner als 100 %. Andererseits können elastische Gelatinekapseln in der Regel mit größerer Reproduzierbarkeit formuliert werden als Tabletten. Es ist im allgemeinen möglich, die in ihnen enthaltenen Suspensionen oder Lösungen mit besserer Reproduzierbarkeit zu formulieren als die zur Tablettierung eingesetzten Pulvergemische. Mit Hilfe der modernen Techniken zum Füllen elastischer Weichgelatine-Kapseln können diese mit sehr genau bemessenen Dosierungen gefüllt werden.

Es wurde nun gefunden, daß gemäß der Erfindung Arzneimittel-Wirkstoffe mit Hilfe eines ein spontanemulgierendes Öl enthaltenden Trägermittels in eine bequem zu verabreichende Darreichungsform überführt werden können.

Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung wird eine Arzneimittel-Zubereitung bereitgestellt, die einen Arzneimittel-Wirkstoff in Kombination mit einem spontanemulgierenden Öl enthält. Unter der für die in den erfindungsgemäßen Zubereitungen eingesetzten Trägermitteln verwendeten Bezeichnung "spontanemulgierend" ist zu verstehen, daß ein Öl bei Kontakt mit einer im wesentlichen wäßrigen Flüssigkeit mit dieser Flüssigkeit selbständig eine Emulsion bildet. Die spontane Emulsionsbildung ist ein seit fast einhundert Jahren wohlbekanntes Phänomen, das eine weit verbreitete Anwendung bei der Formulierung von Schädlingsbekämpfungsmitteln und ähnlichen in der Landwirtschaft eingesetzten Chemikalien gefunden hat. Die Spontanemulgierung ist ein komplexes Phänomen; die Bezeichnung, wie sie hier gebraucht wird, soll eine Anzahl unterschiedlicher Emulsionsbildungsverfahren abdecken. Beispielsweise soll die Bezeichnung ein

- 8 -

809823/0765



2753526

- 8 -

Phänomen umfassen, das als echte spontane Emulsionsbildung beschrieben werden kann, bei der eine schnelle bis sehr schnelle Dispergierung des Öls in Form feiner Tröpfchen in der wäßrigen Phase eintritt, mit der das Öl in Kontakt gerät. Zu anderen Formen der Selbstemulgierung gehören Prozesse, in denen ein langsames Anquellen an der Grenzfläche Öl/Wasser eintritt, auf das eine langsame Dispergierung von in der Regel großen Öltröpfchen folgt, ferner ein Prozeß, in dem auf ein langsames Anquellen oder Durchdringen der Grenzfläche Öl/Wasser eine schnelle Dispergierung der Ölphase in Form großer oder sehr feiner Tröpfchen folgt, und schließlich ein Prozeß, in dem ohne jeden Quellvorgang an der Grenzfläche eine langsame Dispergierung des Öls stattfindet. Der hier verwendete Begriff "spontanemulgierend" soll alle Formen der Emulsionsbildung abdecken, wenngleich, wie weiter unten ausgeführt wird, es im allgemeinen bevorzugt wird, daß das spontanemulgierende Öl zu einer echten schnellen bis sehr schnellen Spontanemulgierung fähig ist.

Das in den erfindungsgemäßen Zubereitungen eingesetzte spontanemulgierende Öl setzt sich in der Regel aus zwei Komponenten zusammen, einer Öl- oder Lösungsmittelkomponente und einer oberflächenaktiven oder Emulgatorkomponente. Jede der beiden Komponenten kann ihrerseits aus einem Gemisch verschiedener Bestandteile bestehen. Wie leicht einzusehen ist, sollten alle Bestandteile des spontanemulgierenden Öls im wesentlichen ungiftig sein.

Als Ölkomponente ist ein hydrophobes, mit Wasser nicht mischbares Öl geeignet. Eine Vielzahl von ungiftigen Ölen können als Ölkomponenten der spontanemulgierenden Öle in den erfindungsgemäßen Zubereitungen Verwendung finden. So

- 9 -

809823/0765

2753526

- 9 -

kann das Öl ein Mineralöl sein, wie z. B. Paraffinöl (Paraffinum liquidum). Andererseits kann das Öl aus einem oder mehreren Estern höherer Fettsäuren mit ein- oder mehrwertigen Alkoholen bestehen. Eine besondere Gruppe derartiger Ester bilden die Triglyceride höherer Fettsäuren. Hierzu gehören die chemisch reinen Ester oder raffinierte bzw. semiraffinierte Triglyceride, die aus natürlichen Ölen, wie z. B. Sesamöl, Kokosnußöl und fraktioniertem Kokosnußöl, gewonnen wurden sowie handelsübliche raffinierte Pflanzenöle, wie z. B. die unter den Handelsnamen Miglyol und Acetoglycerid erhältlichen. Andere in den Zubereitungen gemäß der Erfindung verwendbare Öle sind z. B. Silikonöle, beispielsweise Dimethicon 1000 BPC.

Der andere Bestandteil des spontanemulgierenden Öls ist eine oberflächenaktive Komponente, die aus einer oberflächenaktiven Substanz oder einem Gemisch von zwei oder mehr oberflächenaktiven Substanzen bestehen kann. Wie sich herausgestellt hat, ist es bequem, als oberflächenaktive Komponente eine oder mehrere nichtionogene oberflächenaktive Substanzen zu verwenden. Eine Vielzahl von nichtionogenen oberflächenaktiven Substanzen ist erhältlich und kann in den erfindungsgemäßen Zubereitungen verwendet werden. Geeignete nichtionogene oberflächenaktive Substanzen sind beispielsweise Ester höherer Fettsäuren mit Sorbitan (z. B. Sorbitanmonooleat - Span 80), polyäthoxylierte Derivate derartiger Ester (z. B. Polysorbat 80), ein polyäthoxyliertes Sorbitanmonooleat mit durchschnittlich 20 Oxyäthylengruppen pro Molekül. Andere geeignete nichtionogene oberflächenaktive Substanzen sind polyäthoxylierte Derivate von Alkylphenolen und polyäthoxylierte Derivate von Fettalkoholen, z. B. die unter dem Namen "Brij" bekannten Typen oberflächenaktiver Substanzen. Schließlich sind hier Poly-

- 10 -

809823/0765

- 10 -

oxyäthylen-polyoxypropylen-Blockcopolymerisate zu erwähnen, beispielsweise die unter dem Namen "Pluronic" in den Handel gebrachten Substanzen, wie z. B. Pluronic F 68.

Die Bestandteile der spontanemulgierenden Öle sollten natürlich in Anteilen vorhanden sein, die für die Bildung einer spontanemulgierenden Zubereitung ausreichen. Es ist nun nicht möglich, für die relativen Verhältnisse Ölkomponente zu oberflächenaktiver Komponente eine allgemeingültige Regel anzugeben, da dieses Verhältnis von der Natur der Ölkomponente und der oberflächenaktiven Komponente abhängt. Es läßt sich jedoch empirisch sehr leicht feststellen, ob eine Mischung befriedigende spontanemulgierende Eigenschaften aufweist oder nicht. Hierzu kann der sogenannte "CIPAC"-Test angewendet werden. Dieser Test besteht im wesentlichen darin, daß man in einem Meßzylinder eine Emulsion aus 0,1 ml einer Flüssigkeit oder 0,1 g eines festen Stoffs in 100 ml destilliertem Wasser bilden läßt, beobachtet wie leicht sich die Emulsion bildet und dies durch die Bezeichnungen "gut", "schlecht" oder "mäßig" charakterisiert.

Die beigegeführten Zeichnungen stellen Diagramme für ternäre Systeme einer Anzahl untersuchter Mischungen von Ölen und oberflächenaktiven Substanzen dar. In den Fig. 1 bis 3 ist das von einer kräftigen durchbrochenen Linie eingeschlossene Gebiet dasjenige, für das mit dem CIPAC-Test gute Spontanemulgierung beobachtet wird. In dem von der schwachen durchbrochenen Linie eingeschlossenen Gebiet wird mit dem CIPAC-Test mäßige Spontanemulgierung beobachtet. In den Fig. 4 bis 13 sind die Gebiete guter, mäßiger und schlechter Spontanemulgierung entsprechend gekennzeichnet. In den Zeichnungen zeigt:

- 11 -

809823/0765

2753526

- 11 -

- Fig. 1 das Diagramm für das ternäre System Paraffinöl/Polysorbat 80/Sorbitanmonooleat,
- Fig. 2 das Diagramm für das ternäre System Isopropylmyristat/Polysorbat 80/Sorbitanmonooleat,
- 5 Fig. 3 das Diagramm für das ternäre System Dimethicon 1000/Polysorbat 80/Sorbitanmonooleat,
- Fig. 4 das Diagramm für das ternäre System Paraffinum perliquidum/Polysorbat 80/Sorbitanmonooleat,
- 10 Fig. 5 das Diagramm für das ternäre System Acetoglycerid LC/Polysorbat 80/Sorbitanmonooleat,
- Fig. 6 das Diagramm für das ternäre System fraktioniertes Kokosnußöl/Polysorbat 80/Sorbitanmonooleat,
- 15 Fig. 7 das Diagramm für das ternäre System Äthyloleat/Polysorbat 80/Sorbitanmonooleat,
- Fig. 8 das Diagramm für das ternäre System Miglyol 812/Polysorbat 80/Sorbitanmonooleat,
- 20 Fig. 9 das Diagramm für das ternäre System Sesamöl/Polysorbat 80/Sorbitanmonooleat,
- Fig. 10 das Diagramm für das ternäre System Miglyol 812/Polysorbat 80/Brij 30,
- Fig. 11 das Diagramm für das ternäre System Miglyol 812/Brij 35/Brij 30,

- 12 -

809823/0765

- 12 -

Fig. 12 das Diagramm für das ternäre System Miglyol/  
Brij 35/Sorbitanmonooleat und

5 Fig. 13 das Diagramm für das ternäre System Miglyol/  
Brij 35/Sorbitanmonooleat mit 1 Gew. % Griseo-  
fulvin.

Wie aus den Diagrammen zu ersehen ist, streuen die Bereiche  
der Gemische mit guten spontanemulgierenden Eigenschaften  
stark in Abhängigkeit von der Natur des Ölbestandteils oder  
10 der oberflächenaktiven Komponente. Es ist auch ersichtlich,  
daß die Zumischung eines Arzneimittels den Bereich der Zu-  
bereitungen mit guten spontanemulgierenden Eigenschaften  
ebenfalls verändern kann.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten natürlich  
15 auch einen Arzneimittel-Wirkstoff. Diese Bezeichnung soll  
nicht nur synthetisch oder halbsynthetisch hergestellte  
Arzneimittel-Wirkstoffe umfassen, sondern auch solche, die  
aus natürlichen Quellen gewonnen werden.

Die Zubereitungen gemäß der Erfindung sind insbesondere für  
20 die Verabreichung relativ wasserunlöslicher Arzneimittel-  
Wirkstoffe (nachfolgend einfach als Wirkstoffe bezeichnet)  
geeignet. Hieraus ergibt sich, daß die erfindungsgemäßen  
Zubereitungen ein extrem breites Spektrum an Wirkstoffen  
enthalten können, und daß die im folgenden aufgeführten  
25 lediglich beispielhaft erwähnt werden: Wirkstoffe auf Ste-  
riodbasis, wie z. B. Dexamethason und Prednisolon, Anti-  
mykotika, wie z. B. Griseofulvin, Tranquillantia und Seda-  
tiva, wie z. B. Diazepam und Chlordiazepoxid, Diuretika,  
wie z. B. Furosemid, Antiphlogistika und Analgetika, wie  
30 z. B. Indomethacin, Insulin und Antibiotika, wie z. B. lipo-  
phile Penicilline (und Bleomycin).

- 13 -

809823/0765

2753526

- 13 -

Der in den Arzneimittel-Zubereitungen enthaltene Wirkstoff kann in gelöster und/oder suspendierter Form vorliegen, in letzterem Fall soll der Wirkstoff vorzugsweise in fein zerteilter Form vorliegen. Ohne daß wir uns durch theoretische Überlegungen einschränken lassen wollen, ist zu vermuten, daß das den Wirkstoff enthaltende spontanemulgierende Öl beim Kontakt mit biologischen Flüssigkeiten, wie z. B. Magensäften, in diesen Flüssigkeiten dispergiert oder emulgiert wird, wodurch die Oberfläche des für die Resorption zur Verfügung stehenden Wirkstoffs beträchtlich vergrößert wird.

Wie schon oben ausgeführt, sind die erfindungsgemäßen Zubereitungen insbesondere der Verabreichung in Dosierungsformen angepaßt, die in elastischen Weichgelatine-Kapseln enthalten sind.

Demzufolge besteht eine weitere Ausführungsform gemäß der Erfindung aus einer elastischen Weichgelatine-Kapsel, die einen Arzneimittel-Wirkstoff in Kombination mit einem aus einem spontanemulgierenden Öl bestehenden Trägermittel enthält.

Wie schon oben angedeutet, gehört die Einkapselung von Flüssigkeiten in elastische Weichgelatine-Kapseln zum gut gesicherten Stande der Technik. Moderne Herstellungsverfahren ermöglichen das Füllen der Kapseln mit genau dosierten Mengen der Flüssigkeit, so daß eine gute Reproduzierbarkeit erzielt werden kann. Die Kapselhülle wird aus Gelatine gebildet, die einen Weichmacher, z. B. Glycerin, enthält. Um die Eigenschaften der Kapselhülle bei Aufbewahrung in feuchter Atmosphäre zu verbessern, kann der Weichmacher ferner außer Glycerin auch Sorbit enthalten.

- 14 -

809823/0765

- 14 -

Vorzugsweise ist der Sorbitgehalt etwa gleich dem Gehalt an Glycerin. Entsprechend besteht eine vorzugsweise verwendete Kapselhülle aus Gelatine, die mit 8 bis 15 Gew. % Glycerin und 12,5 bis 15 Gew. % Sorbit, vorzugsweise etwa 5 13,5 Gew. % Glycerin und etwa 13,5 Gew. % Sorbit, weichgemacht ist, wobei sich die Prozentangaben auf das Gesamtgewicht von Gelatine, Glycerin und Sorbit beziehen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen sind normalerweise Flüssigkeiten. Es wurde jedoch in einigen Fällen die Beobachtung gemacht, daß das Gemisch aus Öl und oberflächenaktiver Substanz (d. h. das spontanemulgierende Öl) eine niedrig schmelzende (d. h. unterhalb etwa 50 °C schmelzende) feste Substanz ist, deren Schmelzpunkt höher liegt als die Schmelzpunkte jedes der Einzelbestandteile des Systems.

15 Dieses Phänomen wird beispielsweise im Falle des Systems Miglyol 812/Span 80/Brij 35 mit folgenden Zusammensetzungen (in Gew. %) beobachtet:

	<u>System</u>	<u>Miglyol</u>	<u>Brij 35</u>	<u>Span 80</u>
	A	30	60	10
20	B	30	50	20
	C	20	70	10

Die Ursachen dieses Phänomens sind bis jetzt noch nicht völlig klar. Demzufolge ist es auch nicht möglich vorherzusagen, ob irgendein spezielles System Öl/oberflächenaktive Substanz dieses Phänomen aufweisen wird oder nicht. Auf jeden Fall zeigen Systeme wie die oben unter A, B und C aufgeführten augenblicklich echte Spontanemulgierung und stellen demgemäß brauchbare spontanemulgierende, für den Einsatz in den erfindungsgemäßen Zubereitungen geeignete Öle dar. Sie kön-

25

- 15 -

809823/0765



nen in elastische Weichgelatine-Kapseln eingebracht werden, da sie bei so ausreichend niedrigen Temperaturen (25-30°) erweicht werden können, daß das Einfüllen in die Gelatine-Kapseln mit den üblichen Vorrichtungen möglich ist.

- 5 Damit das Wesen der Erfindung eindeutig verstanden wird, werden nachfolgende Beispiele gegeben, die jedoch nur der besseren Erläuterung dienen sollen.

Folgende Zubereitungen wurden hergestellt:

10	<u>Beispiel 1:</u>	Diazepam	3,03 Gew. %
		Miglyol 812	29,09 Gew. %
		Brij 35	48,49 Gew. %
		Span 80	19,39 Gew. %

15	<u>Beispiel 2:</u>	Griseofulvin	8,0 Gew. %
		Miglyol 812	27,6 Gew. %
		Brij 35	41,0 Gew. %
		Span 80	18,4 Gew. %

- Bei beiden Zubereitungen handelt es sich um niedrig schmelzende Feststoffe, die bei Zugabe zu Wasser, z. B. im oben beschriebenen CIPAC-Test, rasche Spontanemulgierung zeigten.
- 20 Beide Zubereitungen konnten in elastische Weichgelatine-Kapseln abgefüllt werden.

- Während vorstehend eine ausführliche Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung gegeben wurde, versteht es sich von selbst, daß alle für den Fachmann augen-
- 25 fälligen äquivalenten Lösungen ebenfalls in den Bereich der Erfindung fallen, der allein durch die Patentansprüche abgegrenzt wird.



- 16 -  
Leerseite

2753526

-21-

Nummer:

27 53 526

Int. Cl.2:

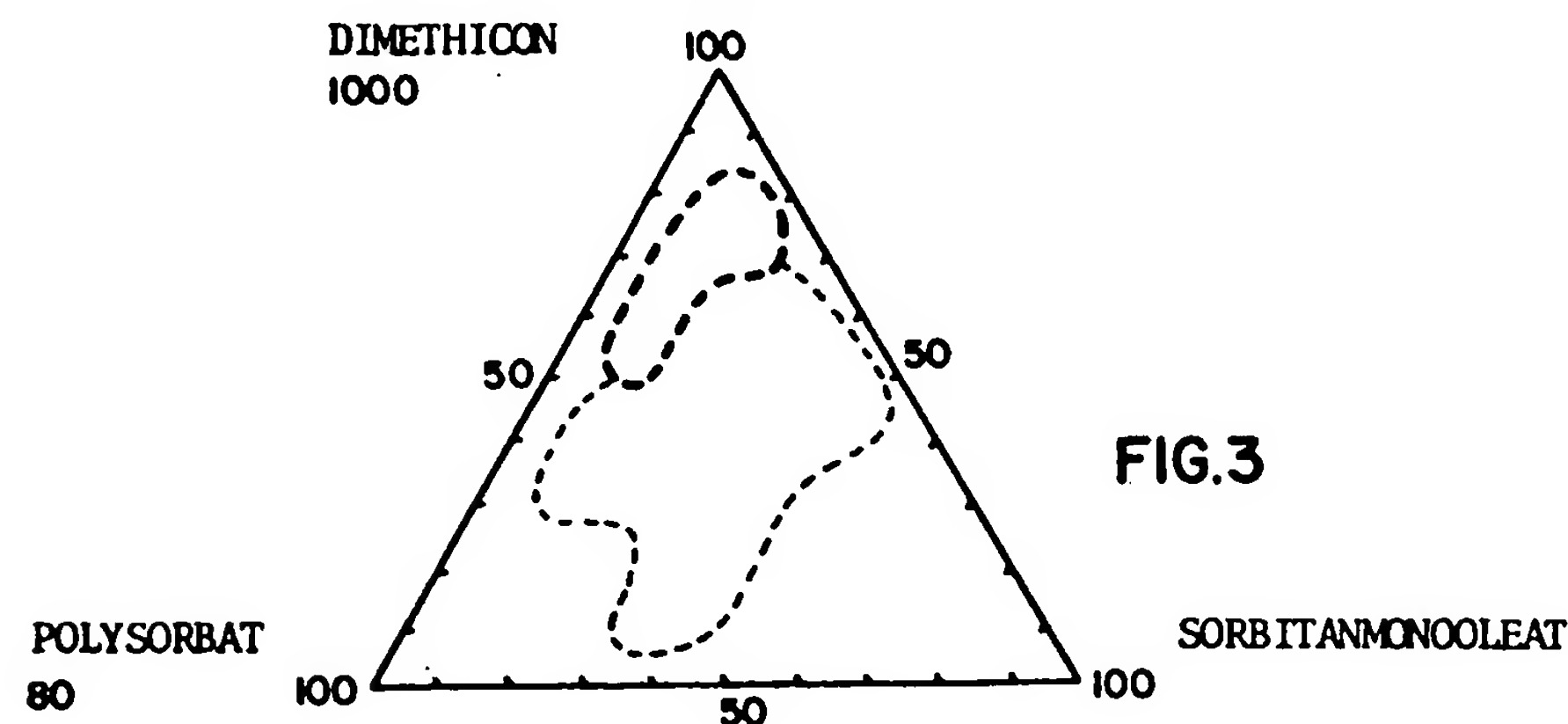
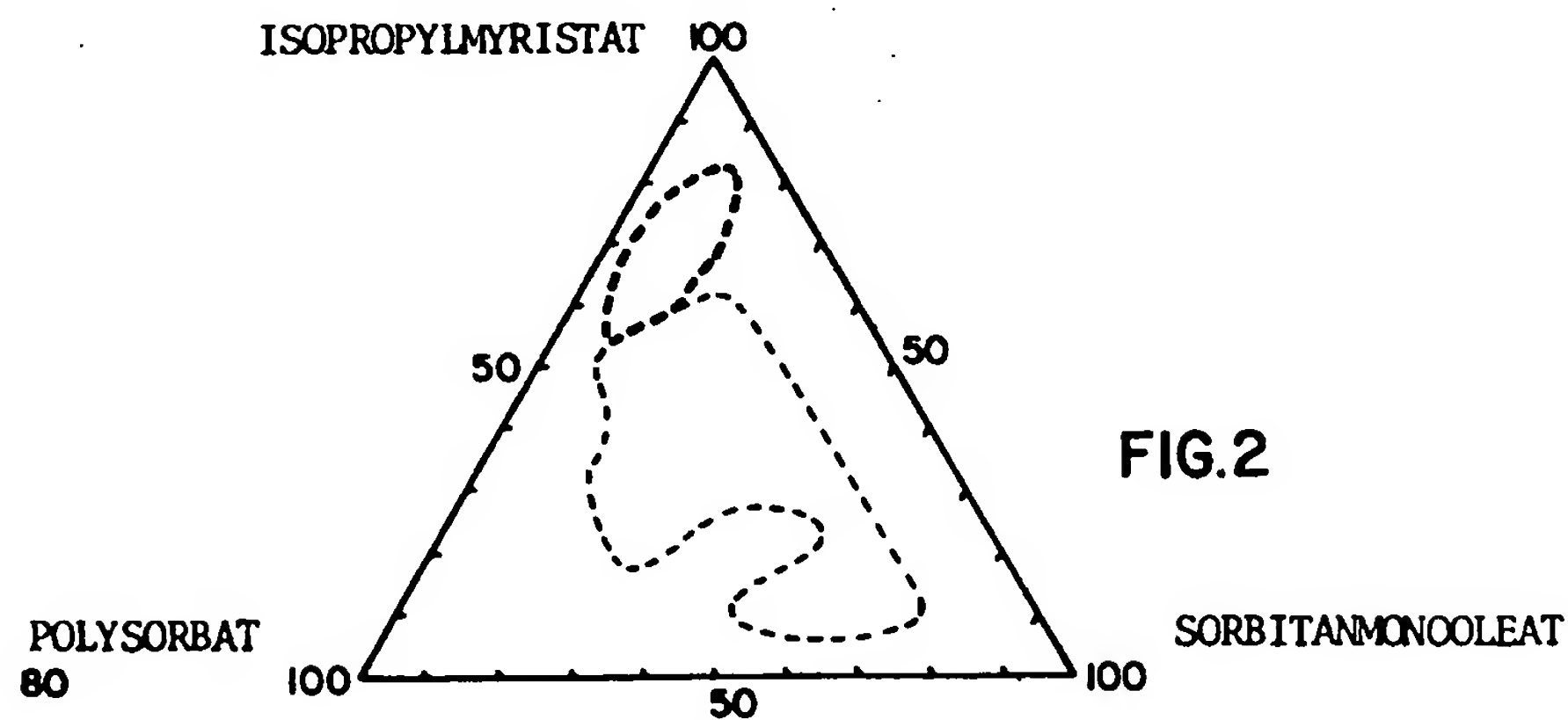
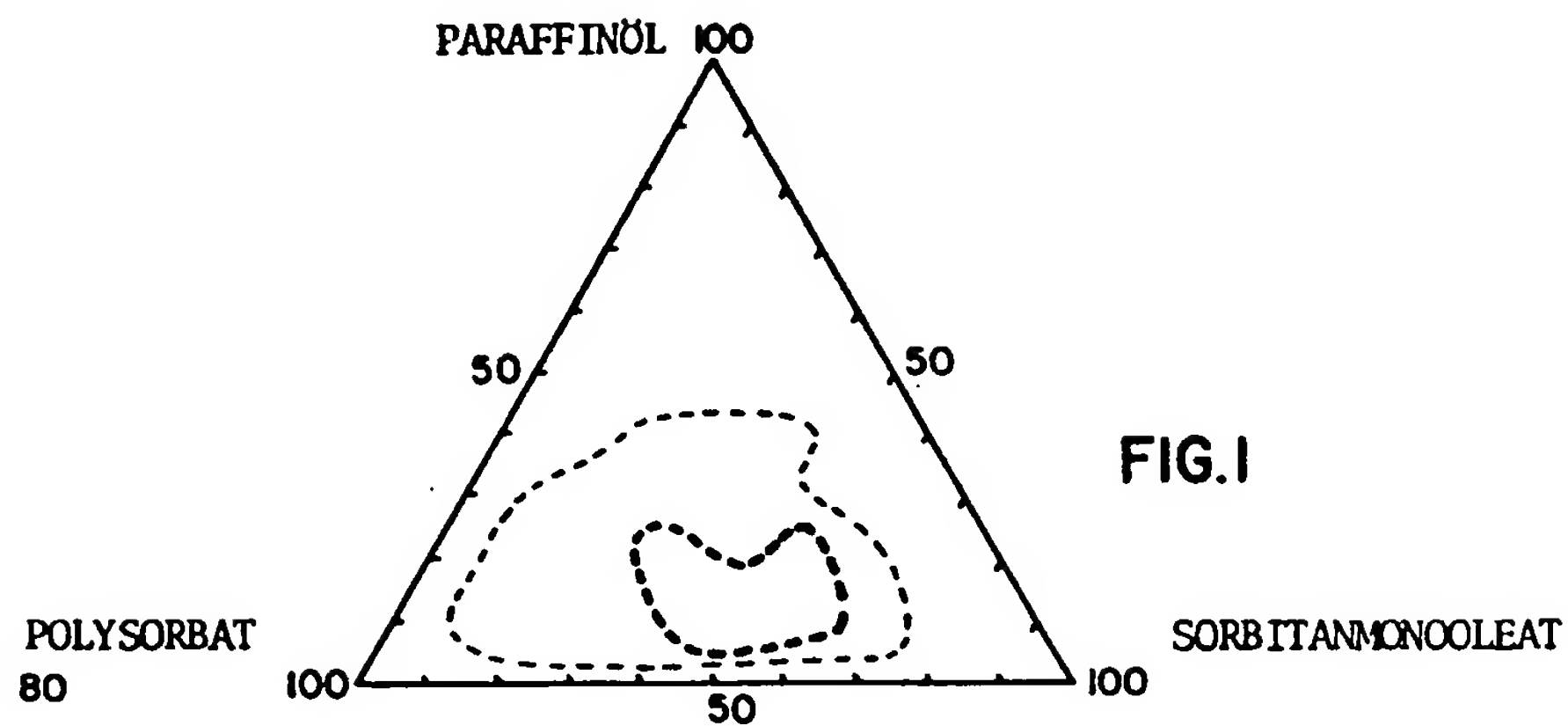
A 61 K 9/08

Anmeldetag:

1. Dezember 1977

Offenlegungstag:

8. Juni 1978



809823/0765

2753526

-17-

SPONTANEMULGIERBARKEIT IN  
EINEM ÜBERSCHUSS AN  
WASSER

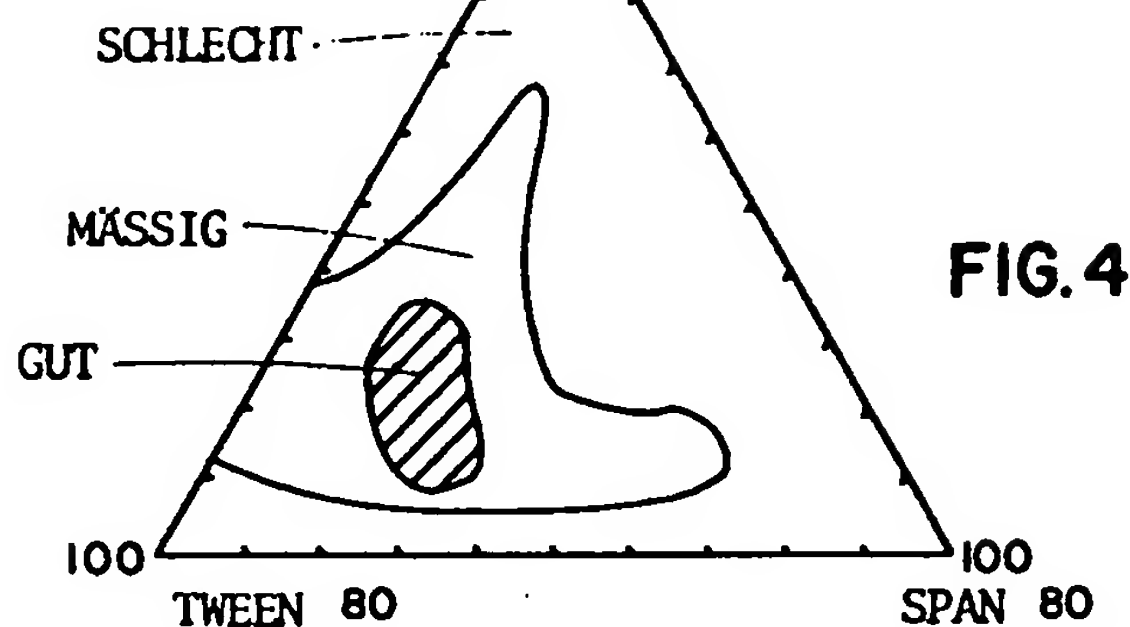


FIG. 4

SPONTANEMULGIERBARKEIT IN  
EINEM ÜBERSCHUSS AN  
WASSER

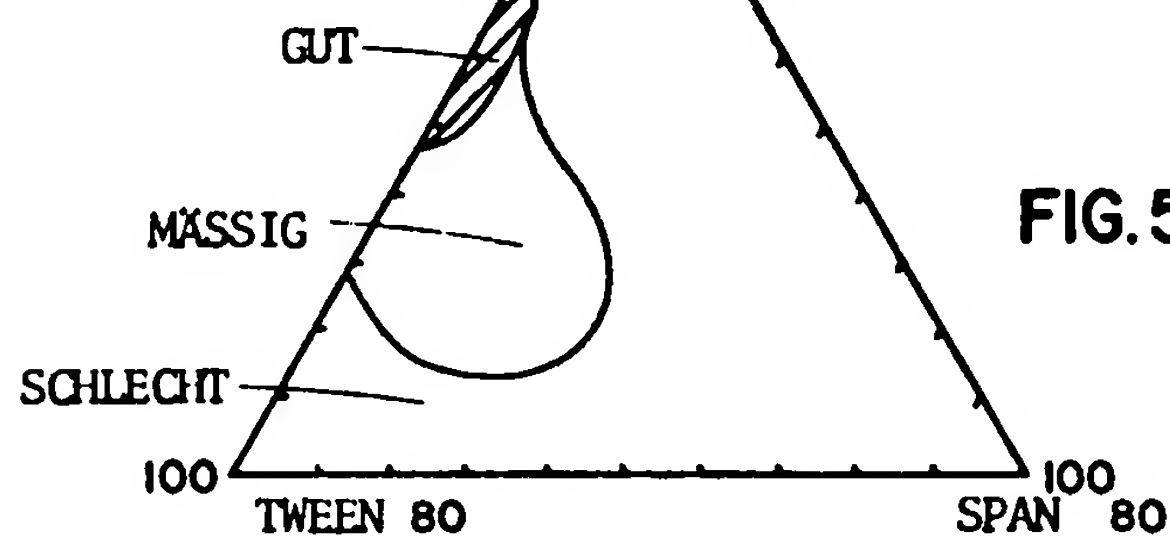


FIG. 5

SPONTANEMULGIERBARKEIT IN  
EINEM ÜBERSCHUSS AN  
WASSER

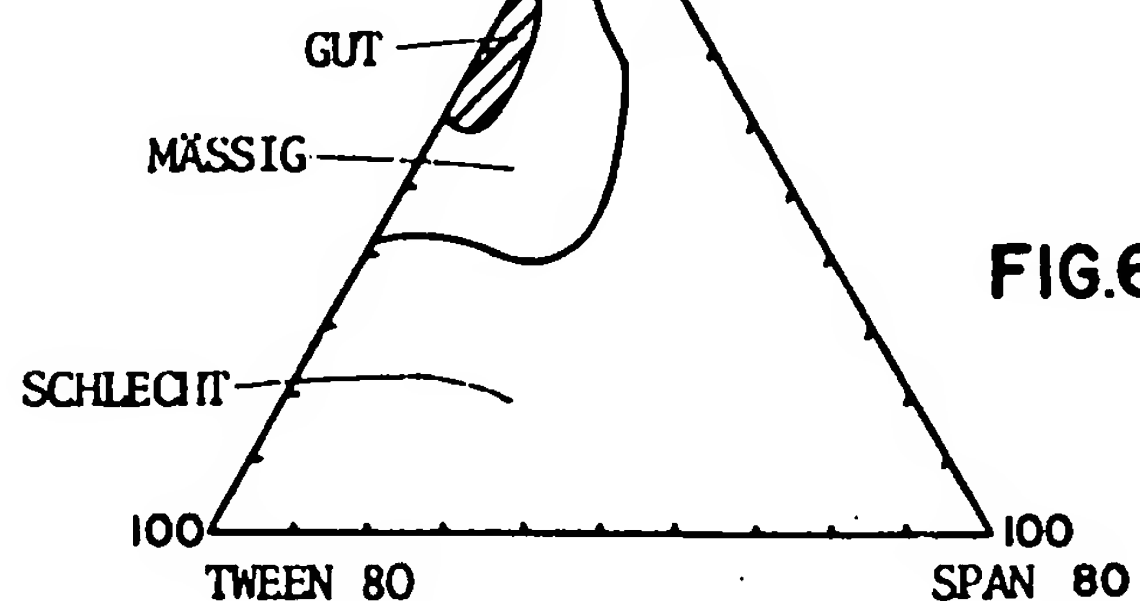


FIG. 6

809823/0765

2753526

- 18 -

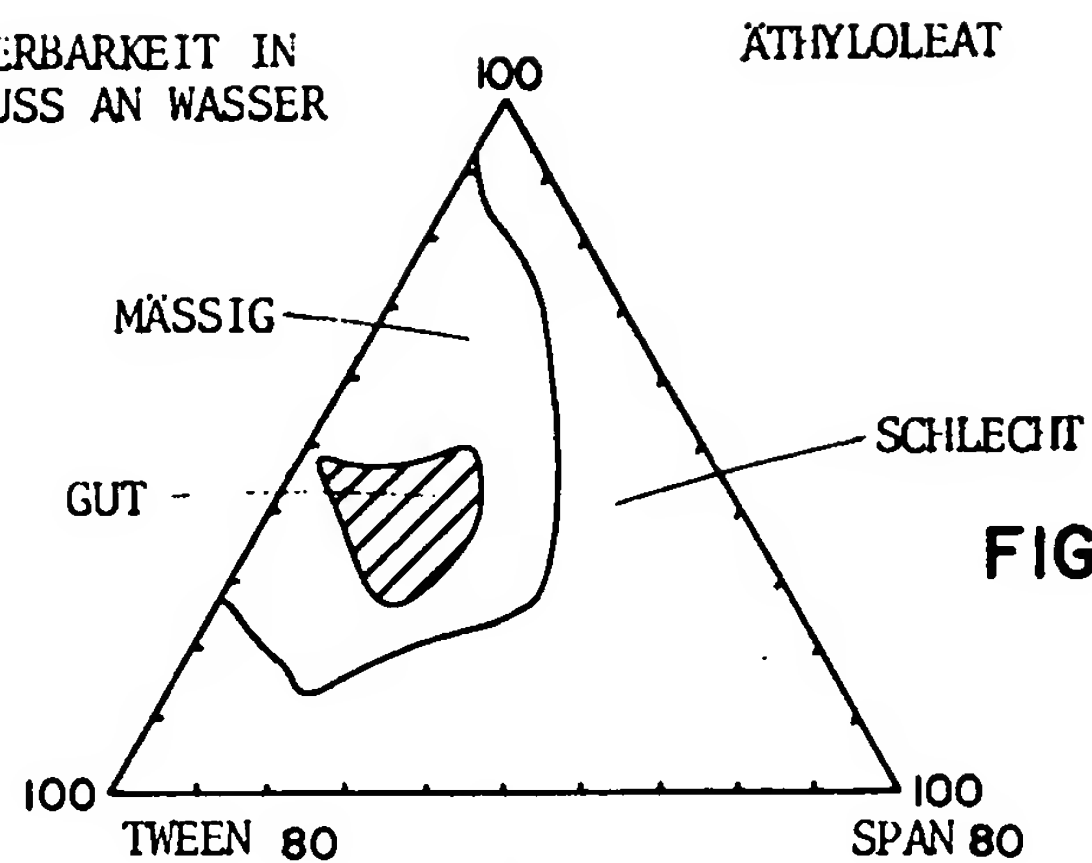
SPONTANEMULGIERBARKEIT IN  
EINEM ÜBERSCHUSS AN WASSER

FIG. 7

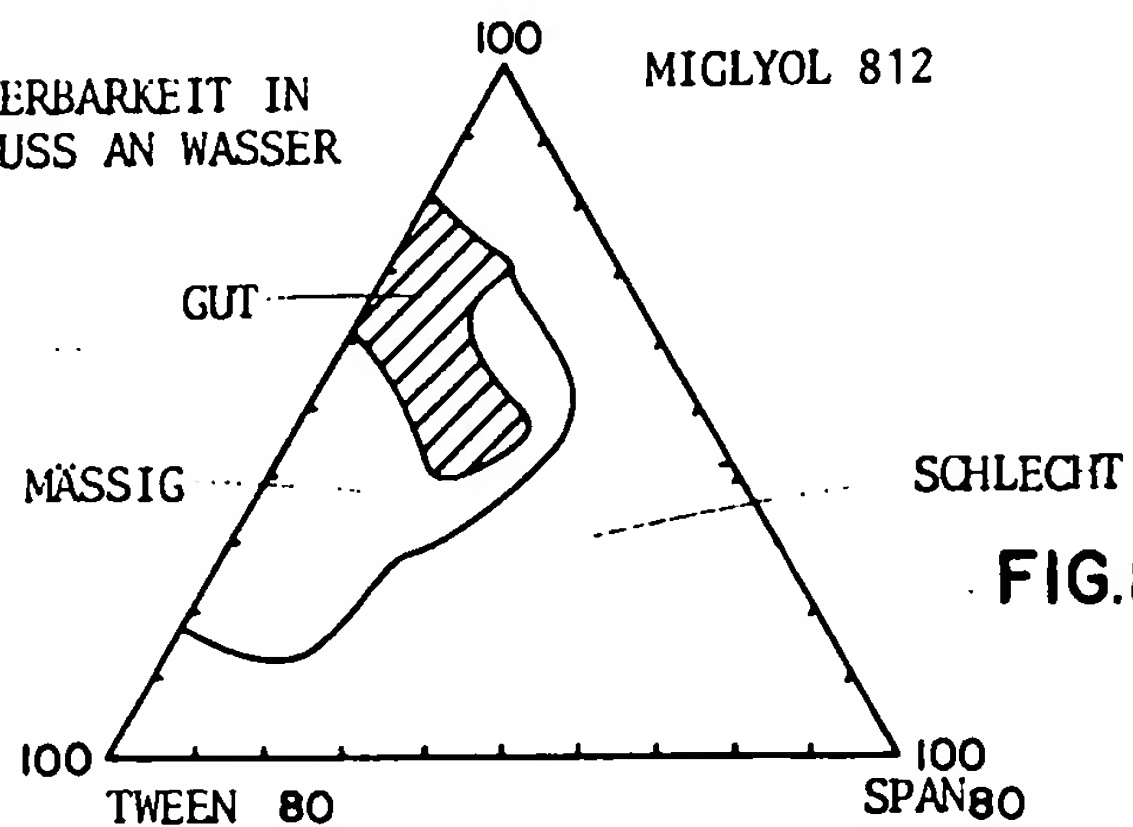
SPONTANEMULGIERBARKEIT IN  
EINEM ÜBERSCHUSS AN WASSER

FIG. 8

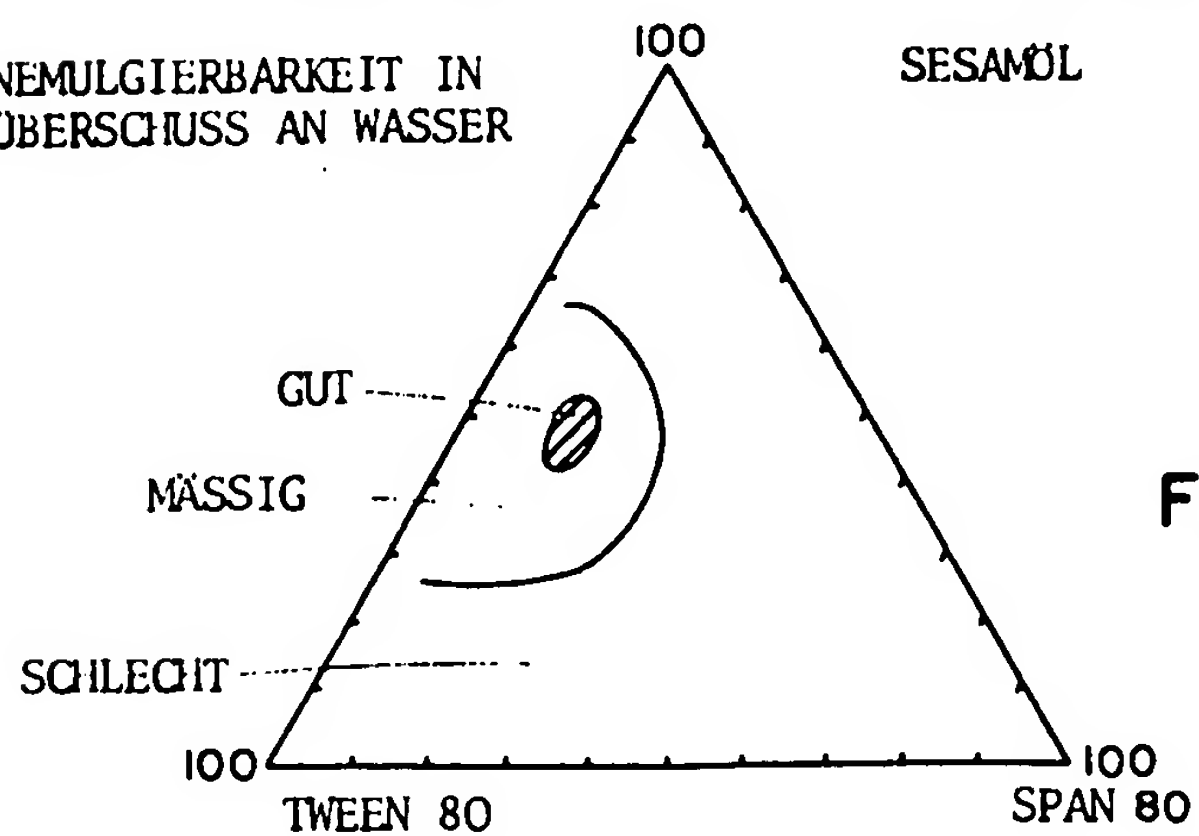
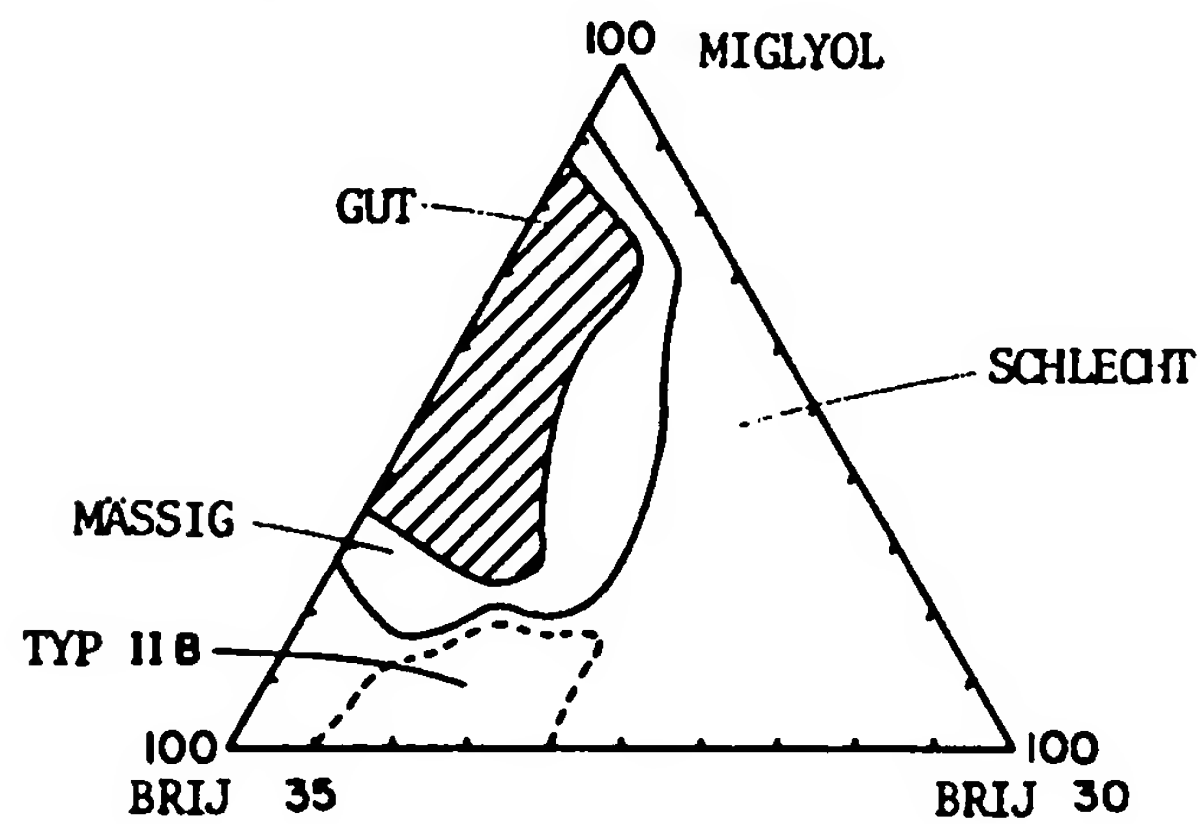
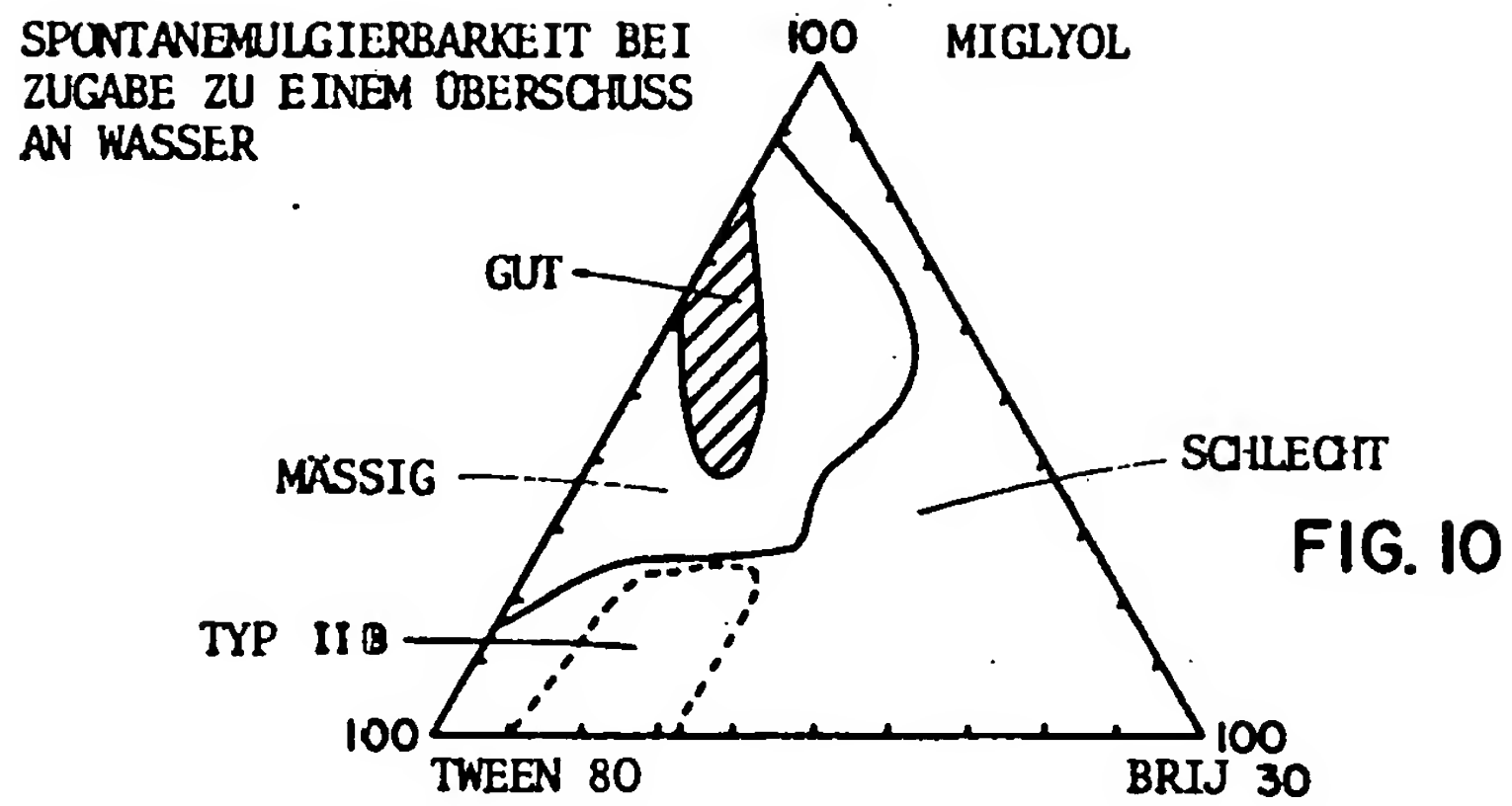
SPONTANEMULGIERBARKEIT IN  
EINEM ÜBERSCHUSS AN WASSER

FIG. 9

809823/0765

2753526

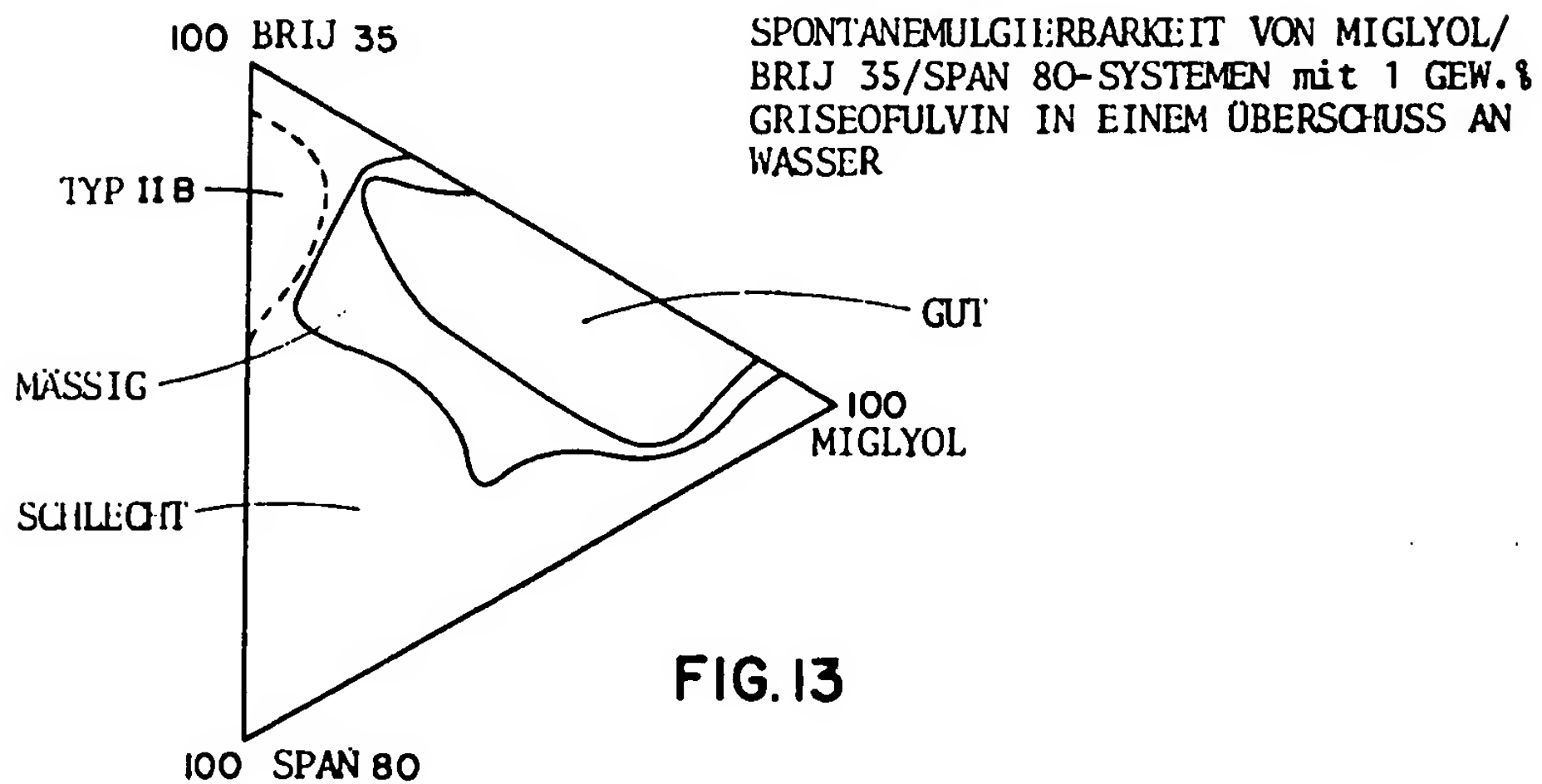
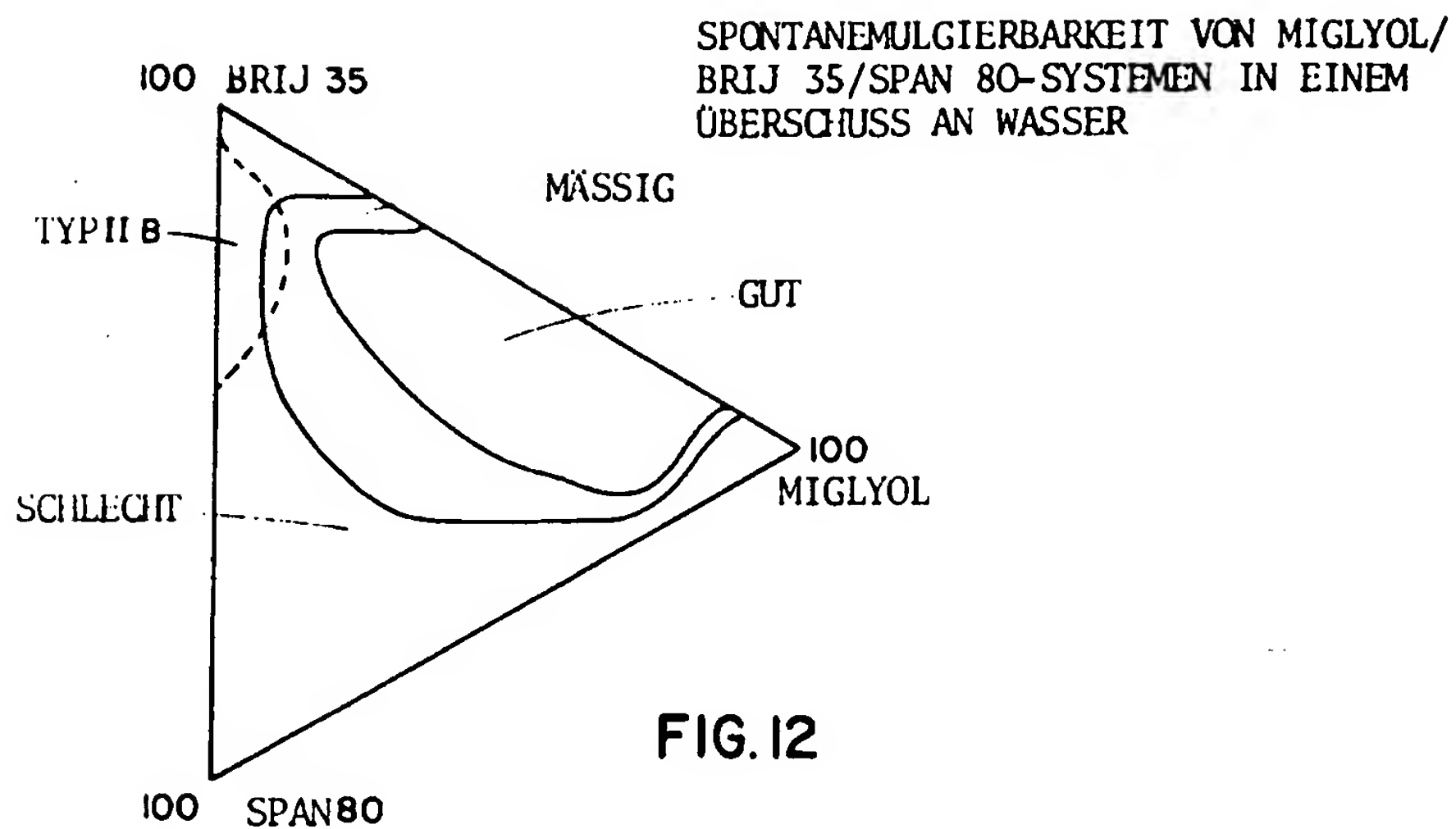
-19-



809823/0765

2753526

-20-



809823/0765